

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	腫瘍制御科学領域 消化器外科学教育研究分野 氏名 櫻庭 伸悟
<p>(論文題目)</p> <p>MUC5AC-negative phenotype is correlated with poor patient prognosis of pancreas head ductal carcinoma.</p> <p>(膵頭部癌と遠位胆管癌における粘液形質発現の違いによる臨床病理学的因子との関連解析)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p><u>背景と目的</u></p> <p>膵頭部癌 (pancreas head ductal carcinoma 以下、PHDC) および遠位胆管癌 (distal bile duct carcinoma 以下、DBDC) は予後不良な悪性腫瘍であり、中でも PHDC は、最も致死的な疾患の一つである。手術療法の進歩および化学療法の進歩にもかかわらず、PHDC と DBDC の 5 年生存率は、それぞれ約 7% および 20% である。PHDC と DBDC はしばしば胆管狭窄や閉塞に起因する閉塞性黄疸を呈する。PHDC あるいは DBDC が膵頭部の膵内胆管領域に存在する場合、両者の鑑別診断は困難である。しかし、PHDC と DBDC では予後が異なるため、鑑別診断が非常に重要になってくる。</p> <p>ムチン (mucin) は、消化管や気道などの上皮細胞が産生・分泌する「粘液」の主成分として考えられてきた粘性物質である。ムチンのコアタンパク質は総称して MUC と呼ばれておりヒトでは少なくとも 19 種類あることがわかっている。近年、膵臓の intraductal papillary mucinous neoplasm (以下、IPMN) で MUC 発現の差異による悪性度の違いが報告されてきている。しかしながら、PHDC と DBDC のムチン表現型の臨床病理学的意義をまとめた報告はなかった。本研究では PHDC と DBDC における MUC 発現の有無による、臨床病理学的因子を評価し分析を行った。</p> <p><u>対象と方法</u></p> <p>弘前大学医学部附属病院で治癒切除が施行された PHDC 40 例と DBDC 47 例を対象として、外科切除標本における MUC1、MUC2、MUC5AC、MUC6 の発現を免疫組織化学的に検討した。免疫染色は avidin-biotin-peroxidase complex 法により行った。MUC 染色の評価については、陽性細胞が 10% 以上のものを陽性群、10% 未満のものを陰性群に分類した。PHDC と DBDC の MUC 発現と臨床病理学的因子との関連性を解析するため、χ^2 乗検定もしくは Fisher 直接法を用いて検討した。さらに、log-rank 検定を用いた Kaplan-Meier 法で生存解析を行い、Cox 比例ハザードモデルで多変量解析を施行した。</p> <p><u>結果</u></p> <p>臨床病理学的因子と MUC 発現について</p> <p>PHDC と DBDC の両者は主に高～中分化型腺癌または乳頭腺癌が多く、pT2 から pT4 の進行癌であった。PHDC では DBDC と比較して神経周囲浸潤とリンパ節転移が有意に多い結果であった (それぞれ $P=0.0103$、$P=0.00108$)。また MUC 発現においては PHDC が DBDC と比較して MUC2 と MUC6 でより発現が低下していた (それぞれ $P=0.00955$、$P=0.00421$)。</p>	

PHDC と DBDC の予後因子に関する解析

PHDC の生存解析では、単変量解析で静脈浸潤と MUC5AC 陰性例において有意差を示した（それぞれ $P = 0.0155$ 、 $P = 0.0111$ ）。多変量解析では MUC5AC 陰性例で有意に予後不良という結果であった（ハザード比 3.4、95%信頼区間 1.256-9.202、 $P = 0.0159$ ）。一方で DBDC の生存解析では、リンパ管浸潤と静脈浸潤、リンパ節転移で有意差を示した（それぞれ $P = 0.000404$ 、 $P = 0.000209$ 、 $P = 0.000237$ ）。多変量解析ではリンパ管浸潤 (ly2,3) と静脈浸潤 (v2,3) で有意に予後不良という結果であった（それぞれ ハザード比 4.786、95%信頼区間 1.682-13.62、 $P = 0.00334$ 、ハザード比 3.964、95%信頼区間 1.344-11.69、 $P = 0.0125$ ）。

また MUC5AC 陰性の PHDC では MUC5AC 陽性の PHDC や MUC5AC 陽性の DBDC、MUC5AC 陰性の DBDC いずれの群と比較しても有意に予後不良という結果であった（それぞれ $P = 0.0111$ 、 $P = 0.000162$ 、 $P = 0.00416$ ）。

考察

膵頭部領域に存在し、根治手術も膵頭十二指腸切除術を行っている PHDC と DBDC において、これまで MUC 発現を用いた両者の比較は行われていなかった。

膵内胆管の周囲に認められる PHDC と DBDC 症例では、DBDC に関してリンパ管浸潤と静脈浸潤が有意な予後不良因子であった。また、PHDC の重要な予後不良因子として MUC5AC 陰性であることが明らかになったが、この結果は今回初めての報告となった。

臨床的に膵臓癌と胆管癌の根治手術は、それぞれ 2 種類に分けられる。膵臓では膵頭部癌と膵体部・尾部癌で術式が異なり、前者では膵頭十二指腸切除、後者では膵体尾部切除を施行している。胆管では肝門部領域胆管癌と遠位胆管癌で術式が異なり、前者では尾状葉を含む肝切除、後者では膵頭十二指腸切除を施行している。癌の存在部位という面から PHDC と DBDC では同じ術式を施行している。しかし、PHDC では DBDC に比べて予後不良であり、両者の比較では神経周囲浸潤とリンパ節転移で有意差を認める結果となった。

今回われわれが両疾患の比較として注目したムチンは、多くの糖側鎖を有する高分子量糖タンパク質の異種群である。広範なタンデムリピート領域を有するという共通の特徴を共有し、そのペプチドドメインはセリンおよびスレオニンを高い割合を含んでいる。MUC1 タンパク質は、上皮細胞の膜結合糖タンパク質であり、正常細胞では、乳腺細胞の先端面や乳脂肪滴に存在している。悪性腫瘍においては胆膵癌で高頻度に発現が認められ、細胞浸潤を促進すると考えられている。MUC2、MUC5AC 及び MUC6 は、それぞれ、正常細胞では杯細胞、胃腺窩上皮細胞および胃幽門腺細胞で発現している。これらのムチンタンパク質の組織学的発現型は、腫瘍の進行などの癌細胞の生物学的挙動を調節すると考えられている。しかしながら、PHDC および DBDC のムチン表現型の臨床病理学的意義をまとめた報告はなかった。今回われわれの行った研究では、MUC5AC の発現の有無が PHDC 患者の予後と相関していることがはじめて明らかとなった。